

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 305/14</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 98/01435</b> (43) Date de publication internationale: 15 janvier 1998 (15.01.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01201 (22) Date de dépôt international: 4 juillet 1997 (04.07.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/08505 9 juillet 1996 (09.07.96) FR (71) Déposant: RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs: DIDIER, Eric; 69, avenue des Gobelins, F-75013 Paris (FR). PECQUET, Pascal; 5, route de Dreux, F-27530 Ezy sur Eure (FR). (74) Mandataire: LE PENNEC, Magali; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony Cedex (FR).		(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: TAXANE HYDROXY MONOACYLATION METHOD (54) Titre: PROCEDE DE MONOACYLATION D'HYDROXY TAXANES (57) Abstract The invention discloses a method for the selective monoacylation of hydroxy taxanes using a methylene iminium salt. (57) Abrégé Procédé de monoacylation sélective d'hydroxy taxanes au moyen d'un sel de méthylène iminium.			

#45

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

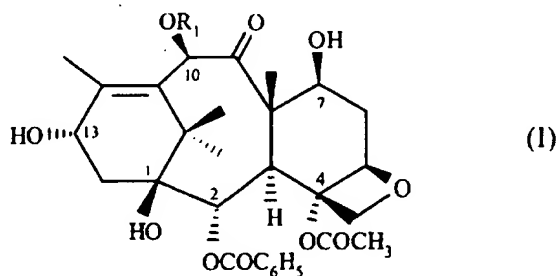
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

# PROCEDE DE MONOACYLATION D'HYDROXY TAXANES

La présente invention concerne un procédé de monoacylation d'hydroxy taxanes. Elle concerne plus particulièrement un procédé de monoacylation sélective de la désacétyl-10 baccatine III ou de ses dérivés.

La désacétyl-10 baccatine III (10-DAB), représentée par la formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et la baccatine III représentée par la formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical acétyle, peuvent être extraites des feuilles d'ifs et constituent des matières premières intéressantes dans l'hémisynthèse du paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>), du docetaxel (Taxotère<sup>®</sup>) et de leur dérivés.



10

Cependant, la 10-DAB est plus facilement accessible, et est extraite des feuilles en plus grande quantité que la baccatine III.

Il est connu, d'après les travaux de F. Guéritte-Voegelein et al., *Tetrahedron*, **42**, 4451-4460 (1986), que l'acétylation de la 10-DAB avec l'anhydride acétique est peu sélective. Lorsque la réaction a lieu dans des conditions opératoires douces (24 heures à 20°C) il se forme un mélange équimolaire de dérivés 7-monoacétylé et de 7,10-diacétylé. Des conditions plus vigoureuses (48 heures à 60°C) conduisent à la formation de 7,10-diacétylé et de 7,10,13-triacétylé en quantités égales. A une température plus élevée (24 heures à 80°C), il se forme exclusivement le dérivé 7,10,13-triacétylé.

Il est encore connu selon J-N. Denis et A. E. Greene, J. Am. Chem. Soc. 110, 5917- 5919 (1988) que la 10-DAB peut être acétylée en position 10 par le chlorure d'acétyle à condition de protéger au préalable et de façon sélective, l'hydroxyle en 7 avec un groupe triéthylsilyle.

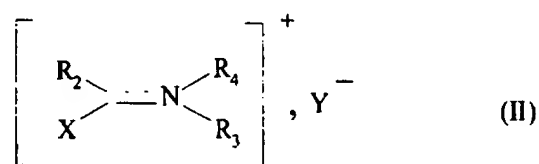
Dans la demande internationale PCT WO 95/26961 est décrite la préparation de la baccatine III à partir de la 10-DAB en trois étapes : protection de l'hydroxyle en 7 par action d'un halogénure de trialkylsilyle, acétylation de l'hydroxyle en 10 par l'anhydride acétique, et enfin déprotection du groupe trialkylsilyle en 7 au moyen d'acide trifluoroacétique.

En tenant compte de ces résultats, il s'ensuit que toute réaction permettant la différenciation entre les hydroxyles libres en positions 7 et 10 de la 10-DAB ou de ses dérivés, notamment l'acylation sélective, est de grande importance dans la synthèse de taxoïdes.

La présente invention décrit, pour la première fois, une réaction de monoacylation sélective de l'hydroxyle en position C-10 de la désacétyl-10 baccatine III ou de ses dérivés en C-2 et/ou en C-4.

Il est connu d'après W. Kantelehn, Adv. Org. Chem., vol. 9, part 2, 65-141 et 181-277 (1976), que les halogénométhylène iminiums peuvent réagir avec les alcools pour donner les halogénures d'alkoxyméthylène iminium intermédiaires, qui conduisent après hydrolyse aux esters correspondants avec élimination d'une alkylamine.

Il a maintenant été trouvé, que la désacétyl-10 baccatine III ou ses dérivés en C-2 et/ou en C-4, peuvent être monoacylés sélectivement en position 10 en utilisant un sel de méthylène iminium répondant à la formule générale (II) :



20

dans laquelle  $R_2$  représente :

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle droit, ramifié ou cyclique contenant 1 à 12 atomes de carbone,
- un radical alkényle droit, ramifié ou cyclique contenant 2 à 12 atomes de carbone,
- un radical alkynyle droit ou ramifié contenant 3 à 12 atomes de carbone,
- un radical aryle,

- un groupe alkoxy, alkylamino, alkylthio, alkyloxy carbonyle, alkylaminocarbonyle ou alkylthiocarbonyle dont la partie alkyle contient 1 à 12 atomes de carbone, ou
  - un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, contenant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote,
- 5 ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi :
- les atomes d'halogène,
  - les radicaux alkyles ou halogénoalkyles,
  - les radicaux ayles,
- 10 - les groupes alkylamino, pipéridyle, pipérazinyle, nitro ou cyano,
- les groupes alkoxy ou alkoxy-carbonyles,
- les parties alkyles des différents radicaux contenant 1 à 12 atomes de carbone, et
- les radicaux hétérocycliques, saturés ou insaturés, contenant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote, ou bien
- 15  $R_2$  et  $R_3$  ou  $R_2$  et  $R_4$  peuvent former avec l'atome d'azote et le carbone méthylénique, un cycle comportant 4 à 7 chaînons, tels que la 2-pipéridone, 2-azétidinone, la 2-pyrrolidinone, le caprolactame.
- $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent chacun :
- un atome d'hydrogène,
- 20 - un radical alkyle droit, ramifié ou cyclique contenant 1 à 12 atomes de carbone,
- un radical alkényle droit, ramifié ou cyclique contenant 2 à 12 atomes de carbone,
  - un radical alkynyle droit ou ramifié contenant 3 à 12 atomes de carbone, ou
  - un radical aryle, ou bien
- $R_3$  et  $R_4$  peuvent former avec l'atome d'azote un hétérocycle contenant 4 à 6 chaînons,
- 25 saturé ou insaturé, éventuellement substitué,
- X représente un atome d'halogène ou un groupe phosphinyloxy, phosphoranyloxy, halogénosulfonyloxy, halogénosulfonyloxy, alkylsulfonyloxy, arylsulfonyloxy, alkylaminosulfonyloxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, halophosphinyloxy, halophosphoranyloxy, haloalkylsulfonyloxy, haloalkylcarbonate,

Y<sup>-</sup> représente un ion sélectionné parmi les halogénures, les alkylsulfonates, les arylsulfonates, les alkylaminosulfonates, les alkylcarboxylates, les arylcarboxylates et les phosphorodihalogénidates, ou [M(Z)<sub>n</sub>]<sup>-</sup> dans lequel 4 ≤ n ≤ 6, Z est un atome d'halogène et M est un élément du tableau périodique pouvant avoir un degré d'oxydation égal ou supérieur à 3 et de préférence compris entre 3 et 5.

Plus particulièrement,

X représente :

- un atome d'halogène tel qu'un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode,
- un groupe (Hal)<sub>4</sub>P-O-, (Hal)<sub>2</sub>PO-O-, (Hal)SO-O-, (Hal)SO<sub>2</sub>-O-, R<sub>a</sub>SO<sub>2</sub>-O- ou R<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> dans lesquels R<sub>a</sub> représente un radical alkyle, linéaire, ramifié ou cyclique, un radical halogénoalkyle, un radical aryle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alkyle ou nitro, et Hal représente un atome d'halogène choisi parmi les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode,

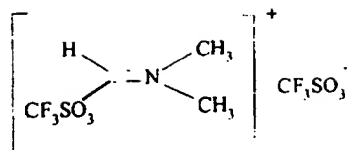
Y<sup>++</sup> représente :

- un ion halogénure tel qu'un ion fluorure, chlorure, bromure ou iodure,
- un contre-ion tel que R<sub>a</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>, R<sub>a</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup> ou (Hal)<sub>2</sub>PO<sub>2</sub><sup>-</sup>, dans lequel Hal et R<sub>a</sub> sont définis comme ci-dessus, ou
- une entité telle que [M(Z)<sub>n</sub>]<sup>-</sup> dans laquelle 4 ≤ n ≤ 6, Z est un atome d'halogène tel qu'un atome de fluor ou de chlore, et M est un élément du tableau périodique pouvant avoir un degré d'oxydation égal ou supérieur à 3, sélectionné parmi l'aluminium, le bore, l'antimoine, l'étain et le titane.

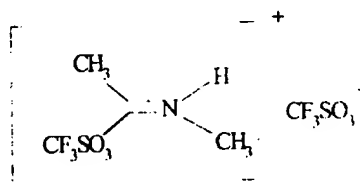
Plus particulièrement, dans la formule générale (II), R<sub>2</sub> peut représenter un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle ou un radical phényle.

A titre d'exemple les sels suivants peuvent être utilisés :

- le trifluorométhanesulfonate de N,N-diméthyl trifluorométhanesulfonyloxy-l méthylidène-ammonium : (R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=CH<sub>3</sub>, X=CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, Y<sup>-</sup>=CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>)



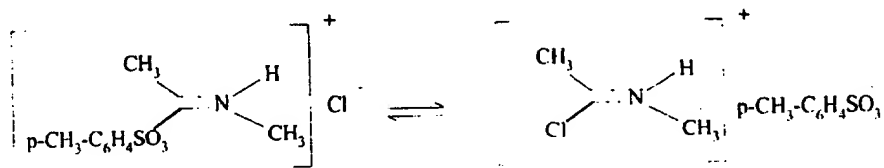
le trifluorométhanesulfonate de N-méthyl trifluorométhanesulfonyloxy-1 éthylidène-ammonium: ( $R_2=R_3=\text{CH}_3$ ,  $R_4=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{CF}_3\text{SO}_3$ ,  $\text{Y}^-=\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ )



- 5 le chlorure de N-méthyl p-toluènesulfonyloxy-1 éthylidène-ammonium : ( $R_2=R_3=\text{CH}_3$ ,  $R_4=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$ ,  $\text{Y}^-=\text{Cl}^-$ )

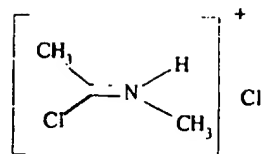
ou

le p-toluènesulfonate de N-méthyl chloro-1 éthylidène-ammonium : ( $R_2=R_3=\text{CH}_3$ ,  $R_4=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{Cl}$ ,  $\text{Y}^-=\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3^-$ )



10

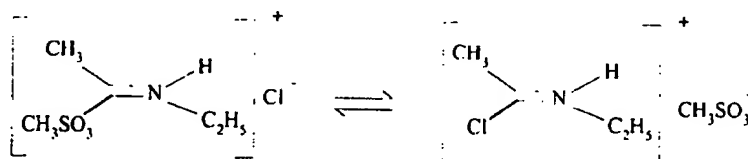
le chlorure de N-méthyl chloro-1 éthylidène-ammonium : ( $R_2=R_3=\text{CH}_3$ ,  $R_4=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{Cl}$ ,  $\text{Y}^-=\text{Cl}^-$ )



le chlorure de N-éthyl méthanesulfonyloxy-1 éthylidène-ammonium : ( $R_2=\text{CH}_3$ ,  $R_3=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R_4=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{CH}_3\text{SO}_3$ ,  $\text{Y}^-=\text{Cl}^-$ )

ou

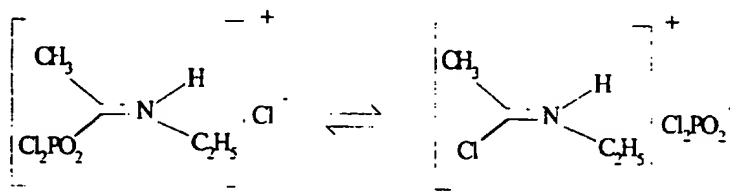
- 5 le méthanesulfonate de N-éthyl chloro-1 éthylidène-ammonium : ( $R_2=\text{CH}_3$ ,  $R_3=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R_4=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{Cl}$ ,  $\text{Y}^-=\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ )



le chlorure de N-éthyl dichlorophosphinyloxy-1 éthylidène-ammonium : ( $R_2=\text{CH}_3$ ,  $R_3=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R_4=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{O}-\text{PO}-\text{Cl}_2$ ,  $\text{Y}^-=\text{Cl}^-$ )

10 ou

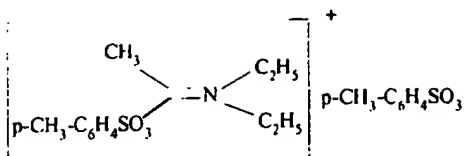
le dichlorophosphoridate de N-éthyl chloro-1 éthylidène-ammonium : ( $R_2=\text{CH}_3$ ,  $R_3=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R_4=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{Cl}$ ,  $\text{Y}^-=\text{Cl}_2\text{PO}_2^-$ )



le p-toluènesulfonate de N,N-diéthyl p-toluènesulfonyloxy-1 éthylidène-ammonium :

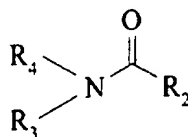
- 15 ( $R_2=\text{CH}_3$ ,  $R_3=R_4=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{X}=\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$ ,  $\text{Y}^-=\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3^-$ )





Ces sels peuvent être préparés selon des méthodes décrites dans la littérature ou en s'inspirant de celles-ci [voir par exemple W. Kantlehner, Adv. Org. Chem., vol. 9, part 2, 5-64 et 65-141 (1976), R. L. N. Harris, Synthesis, 841-842 (1980), H. S. Mosher et al., Synthetic Commun., 11, 733-736 (1981), A. G. Martinez et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1571-1572 (1990), H. Heaney et al., Tetrahedron, 49, 4015-4034 (1993), et P. L. Fuchs et al. J. Org. Chem., 59, 348-354 (1994)].

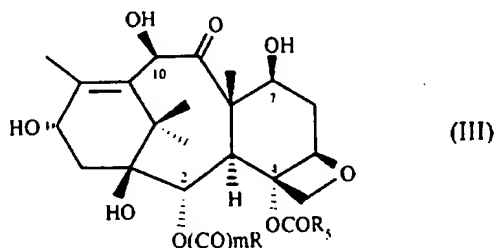
Les sels de méthylène iminiums (II) sont préparés par mise en contact d'une amide de formule



10

avec un réactif électrophile de formule XY. Ils peuvent être isolés ou formés « in situ ». L'amide peut être utilisée à la fois comme réactif et comme solvant réactionnel.

Selon l'invention, les sels de méthylène iminiums peuvent réagir avec la 10-DAB et/ou ses dérivés en C-2 et C-4 de formule générale (III) :



15

dans laquelle m peut être égal à 0 ou 1,

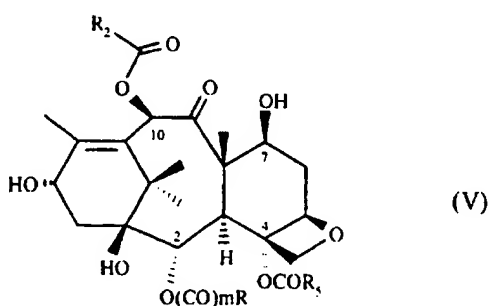
R et R<sub>5</sub>, identiques ou différents représentent :

- un radical alkyle droit, ramifié ou cyclique contenant 1 à 8 atomes de carbone,
- un radical alkényle droit, ramifié ou cyclique contenant 2 à 8 atomes de carbone,
- un radical alkynyle droit, ramifié ou cyclique contenant 3 à 8 atomes de carbone,
- un radical aryle, ou
- 5 - un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, contenant 4 à 6 chaînons avec un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou du soufre,

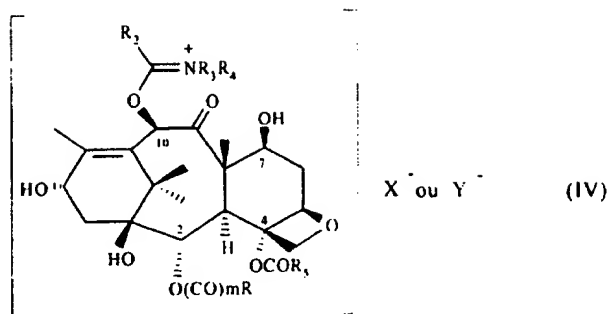
ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi :

- les atomes d'halogène tel que les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode,
- 10 - les radicaux alkyles, hydroxy, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogénoalkyles, halogénoalkoxy, halogénoalkylthio dont la chaîne alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou
- les radicaux hétérocycliques ayant de 4 à 6 chaînons comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou du soufre,
- 15 - éventuellement substitués,
- les radicaux aryles éventuellement substitués,
- les groupes cyano, nitro ou azido, ou
- les groupes carboxy ou alkoxy-carbonyles dont la partie alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- 20 pour fournir un produit de formule générale (V) :



dans laquelle R, R<sub>2</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme précédemment, en passant intermédiairement par un produit de formule générale (IV) :



dans laquelle m, R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X<sup>-</sup> et Y<sup>-</sup> sont définis comme précédemment qui est hydrolysé en produit de formule générale (V).

Les composés de formule générale (III) sont définis selon l'enseignement des  
5 demandes internationales PCT WO 94/20484 et WO 95/33736.

Selon une meilleure manière de mise en oeuvre de l'invention on utilise un excès de réactif électrophile et/ou d'amide par rapport au substrat de formule (III). Selon un mode préférentiel, l'excès de réactif électrophile est inférieur ou égal à 10 équivalents et encore plus préférentiellement voisin de 5 équivalents par rapport au  
10 réactif de formule générale (III).

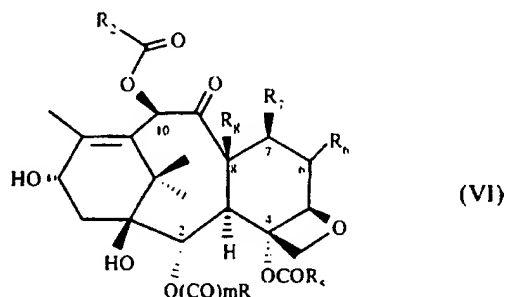
Généralement, la réaction est mise en oeuvre dans un solvant organique choisi parmi les hydrocarbures aliphatiques halogénés, de préférence les hydrocarbures aliphatiques chlorés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2-éthane, les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène ou le xylène, les éthers  
15 aliphatiques tels que l'éther éthylique ou l'éther isopropylique, les nitriles aliphatiques tels que l'acétonitrile ou les amides aliphatiques tels que le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide, le N-éthylacétamide et le N,N-diéthylacétamide. Il est particulièrement avantageux d'effectuer la réaction dans l'amide aliphatique qui est utilisé pour la préparation des sels de méthylène iminiums (II).

20 Généralement, le procédé selon l'invention est mis en oeuvre à une température comprise entre -78°C et la température de reflux du mélange réactionnel et de préférence entre -20°C et 25°C.

Il peut être avantageux de mettre en oeuvre le procédé en présence d'une base minérale ou organique choisie parmi la pyridine, les trialkylamines, les N-alkylmorpholines, les carbonates ou les hydrogénocarbonates de métaux alcalins.

L'hydrolyse des sels d'iminium de formule générale (IV) en produit de formule générale (V) peut être effectuée à l'eau ou au moyen d'une solution aqueuse d'une base minérale ou organique telle que la soude, la pyridine, la triéthylamine, l'acétate de sodium, le carbonate de sodium ou l'hydrogénocarbonate de sodium.

Les composés de formule générale (V) sont particulièrement utiles pour la préparation des composés de formule générale (VI) :



dans laquelle A est un radical alkényle, cycloalkényle ou aryle comportant au moins une double liaison,

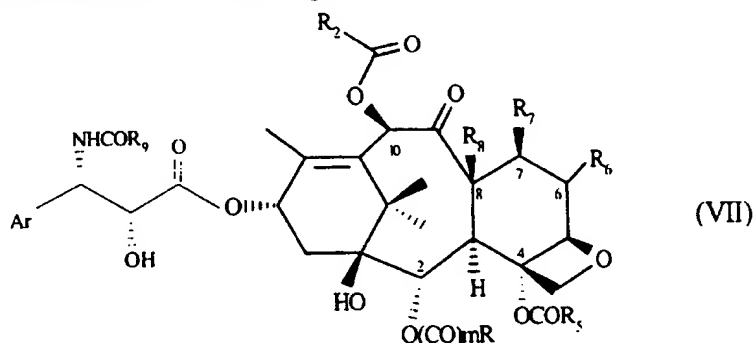
$R_y$  représente :

- un groupe hydroxyle,
- 5 - un groupe alkylamino, alkylaminoalkyloxy, alkylaminoalkylthio, N,N-dialkylaminocarbonylalkoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué, et

$R_8$  représente un radical méthyle ou forme un cyclopropyle avec  $R_7$ .

La baccatine III de formule générale (V) obtenue selon la présente invention  
 10 est utilisée, en particulier, pour la préparation de produits de formule générale (VI) dans laquelle  $R_2$  représente un radical méthyle,  $R_6$  représente un atome hydrogène,  $R_8$  et  $R_7$  forme un cyclopropyle, m est égal à 1, R représente un radical phényle et  $R_5$  représente un radical méthyle, soit par action de l'anhydride trifluorométhanesulfonique, puis d'un halogénure de métal alcalin (chlorure de sodium,  
 15 iodure de sodium, fluorure de potassium), ou avec l'azoture de métal alcalin (azoture de sodium), ou avec le sel d'ammonium quaternaire ou avec un phosphate de métal alcalin, soit par action du DAST ("diéthylaminosulfur trifluoride")

Il est particulièrement avantageux d'utiliser la baccatine III ou ses dérivés de  
 20 formule générale (VI) obtenus selon le procédé de la présente invention, pour la préparation des taxoïdes thérapeutiquement actifs, dont la fonction hydroxyle en 7 est éventuellement modifiée, de formule générale (VII) :



dans laquelle m est égal à 1,

R représente un radical phényle,

- 25  $R_2$ ,  $R_5$  représentent un radical méthyle,
- $R_6$  représente un atome d'hydrogène,

$R_7$  représente des substituants tels que définis précédemment,

$R_8$  peut représenter un radical méthyle ou former avec  $R_7$  un cyclopropyle, et

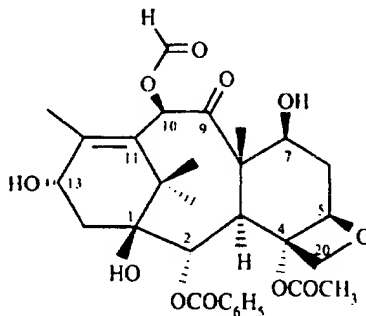
de préférence Ar représente un radical phényle et  $R_9$  représente un radical t-butoxy ou phényle.

- 5 Plus particulièrement, la baccatine III ou ses dérivés en C-7, préparés selon le procédé de la présente invention, peuvent être utilisés pour la synthèse du paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) ou du dérivé de formule générale (VII) dans laquelle m est égal à 1, R représente un radical phényle,  $R_2$  et  $R_5$  représentent chacun un radical méthyle,  $R_6$  représente un atome d'hydrogène,  $R_8$  et  $R_7$  forment un cyclopropyle, Ar représente un  
10 radical phényle et  $R_9$  représente un radical t-butoxy comme décrit dans la demande internationale WO 94/13654.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

#### EXEMPLE 1

- Préparation du 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-10 $\beta$ -formyloxy-1,7 $\beta$ ,13 $\alpha$ -  
15 trihydroxy-9 oxo-tax-11-ène



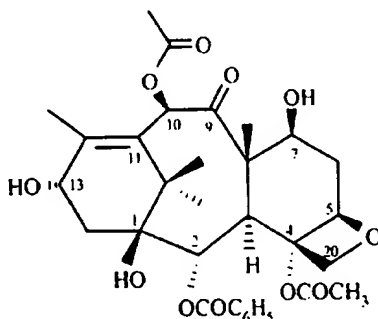
- Dans un monocol de 50 ml, muni d'un thermomètre et d'une agitation magnétique, on charge sous atmosphère d'azote 12 ml de N,N-diméthylformamide (155 mmol), 0,495 ml de pyridine (6,1 mmol) et 3 g de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -tétrahydroxy-9-oxo-tax-11-ène (10-DAB) à 97,7% (5,4 mmol). Après refroidissement à -20°C, on ajoute en 10 minutes par l'intermédiaire d'une seringue 1,08 ml d'anhydride triflique (6,4 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu pendant 10 minutes à -20°C puis on hydrolyse avec 60 ml d'eau. Après 3 heures à 0°C, la suspension est filtrée et le produit obtenu est séché  
20

sous pression réduite à température ambiante pendant une nuit. On obtient ainsi, avec un rendement d'environ 90%, 2,87 g (4,9 mmoles) de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-10 $\beta$ -formyloxy-1,7 $\beta$ ,13 $\alpha$ -trihydroxy-9-oxo-tax-11-ène dont la pureté déterminée par CLHP est de 97%, et dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 - spectre de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 1,13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 1,69 (s, 1H, OH-1) ; 1,71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 1,87 et 2,58 (2 m, 1H chacun,  $\text{CH}_2$ -6) ; 2,08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2,18 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H, OH-13) ; 2,25 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H, OH-7) ; 2,29 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ) ; 2,32 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -14) ; 3,91 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-3) ; 4,16 et 4,33 (2d,  $J = 8,5$  Hz, 1H chacun,  $\text{CH}_2$ -20) ; 4,47 (m, 1H, H-7) ; 4,91  
10 (m, 1H, H-13) ; 5,00 (d large,  $J = 10,0$  Hz, 1H, H-5) ; 5,64 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-2) ; 6,46 (s, 1H, H-10) ; 7,50 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H, H-méta dans  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$ ) ; 7,64 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-para dans  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ ) ; 8,13 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H, H-ortho dans  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ ) ; 8,23 (s, 1H, HCO).
- spectre IR (KBr,  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3622 et 3517 (OH de  $\text{H}_2\text{O}$ ) ; 3400 (OH alcools +  $\text{H}_2\text{O}$ )  
15 ; 3061 et 3019 (CH aromatiques) ; 2990 à 2850 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ) ; 1739 (C=O acétate) ; 1715 (C=O formiate + cétone) ; 1704 (C=O benzoate) ; 1271 (O-C=O benzoate) ; 1250 (O-C=O acétate) ; 1156 (O-C=O formiate) ; 1100 à 1000 (C-O alcools) ; 977 (C-O oxétane) ; 719 (CH aromatiques).
- spectre de masse ( $\text{NH}_3$ ) M/Z: 590 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ) ; 573 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 544 ( $\text{M}-\text{CHO}+\text{NH}_4^+$ ) ;  
20 527 (544-OH).

## EXEMPLE 2

Préparation du 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,7 $\beta$ ,13 $\alpha$ -trihydroxy-9-oxo-tax-11-ène (baccatine III)



Dans un réacteur double-enveloppe de 250 ml, muni d'un thermomètre et d'une agitation magnétique, on charge sous azote 60 ml de N-éthylacétamide (627 mmol). Après refroidissement à -20°C, on ajoute en 15 minutes par l'intermédiaire d'une seringue 7,2 ml de chlorure de mésyle (92 mmol). La solution est maintenue pendant 30 minutes à -20°C puis pendant environ 17 heures à 0°C. On ajoute à la solution, à 0°C, 10 g (10,7 mmoles) de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -tétrahydroxy-9-oxo-tax-11-ène (10-DAB) à 97,5 % puis la suspension est maintenue sous agitation pendant 30 heures à 0°C. Après transfert dans un réacteur de 1 litre, on ajoute dans le mélange réactionnel, une solution de 15 g d'acétate de sodium dans 300 ml d'eau puis la suspension obtenue est maintenue pendant 25 heures à température ambiante. L'analyse par CLHP d'un aliquot du mélange réactionnel permet de détecter moins de 1% des dérivés monoacétylé en 7 et diacétylé en 7,10. Après filtration, le produit est lavé successivement trois fois avec 50 ml d'eau et séché une nuit à 50°C sous pression réduite. On obtient ainsi, avec un rendement de 79 %, 9 g (14,1 mmoles) de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,7 $\beta$ ,13 $\alpha$ -trihydroxy-9-oxo-tax-11-ène dont la pureté est de 92%, et dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,12 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ) ; 1,68 (s, 4H,  $\text{CH}_3$  et OH-1) ; 1,88 et 2,58 (2 m, 1H chacun,  $\text{CH}_2$ -6) ; 2,08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2,27 et 2,31 (2 s, 3H chacun,  $\text{CH}_3\text{CO}$  et  $\text{CH}_3\text{COO}$ ) ; 2,32 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -14) ; 3,90 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-3) ; 4,17 et 4,33 (2 d,  $J = 8,5$  Hz, 1H chacun,  $\text{CH}_2$ -20) ; 4,48 (dd,  $J = 11,0$  Hz et 7,0 Hz, 1H, H-7) ; 4,91 (t large,  $J = 9,0$  Hz, 1H, H-13) ; 5,00 (d large,  $J = 10,0$  Hz, 1H, H-5) ; 5,64 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-2) ; 6,34 (s, 1H, H-10) ; 7,50 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H, H-méta dans  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$ ) ; 7,64 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-para dans  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$ ) ; 8,13 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H, H-ortho dans  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$ ).

- spectre IR (KBr,  $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3400 (OH alcools +  $\text{H}_2\text{O}$ ) ; 3071 (CH aromatiques) ; 2990 à 2850 ( $\text{CH}_2$  et  $\text{CH}_3$ ) ; 1730 (C=O acétate) ; 1712 (C=O formiate + cétone + benzoate) ; 1271 (O-C=O benzoate) ; 1243 (O-C=O acétate) ; 1100 à 1000 (C-O alcools) ; 982 (C-O oxétane) ; 710 (CH aromatiques).

- spectre de masse ( $\text{NH}_3$ ) M/Z : 604 ( $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ) ; 587 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) ; 544 ( $\text{M} - \text{CH}_3\text{COOH} + \text{NH}_4^+$ ) ; 527 ( $\text{M} + \text{CH}_3\text{COOH} + \text{H}^+$ ) ; 509 ( $\text{M} - \text{CH}_3\text{COOH} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}^+$ ).

### EXEMPLE 3



Dans un erlenmeyer de 25 ml, muni d'une agitation magnétique, on charge sous azote 3,9 g de N-méthylacétamide (53 mmol) et 5 ml de 1,2-dichloroéthane. Après refroidissement à -10°C, on ajoute 0,42 ml d'anhydride triflique (2,5 mmol) puis la solution est maintenue pendant 30 minutes à -10°C puis pendant 1 heure à 0°C. On  
5 ajoute à la solution, à 0°C, 0,5 g (environ 0,9 mmol) de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ , 20-époxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -tétrahydroxy-9-oxo-tax-11-ène (10-DAB). Le mélange réactionnel résultant est maintenu sous agitation pendant une nuit à 0°C. On ajoute alors 15 ml d'une solution aqueuse d'acétate de sodium à 5% et puis maintient une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué par addition de 1,2-  
10 dichloroéthane jusqu'à dissolution complète. La phase organique est séparée par décantation puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Dans l'extrait obtenu, on dose par CLHP environ 33mg de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,7 $\beta$ , 13 $\alpha$ -trihydroxy-9-oxo-tax-11-ène (baccatine III). Le rendement est voisin de 6 %.

#### EXEMPLE 4

15 Dans un erlenmeyer de 25 ml, muni d'une agitation magnétique, on charge sous azote à température ambiante 5 ml d'acétonitrile, 3,9 g de N-méthylacétamide (53 mmol) et 0,9g de chlorure de tosyle (4,7 mmol) puis la solution est maintenue pendant 20 minutes à température ambiante. On ajoute à la solution obtenue 0,5 g (environ 0,9 mmol) de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ , 13 $\alpha$ -  
20 tétrahydroxy-9-oxo-tax-11-ène (10-DAB), puis le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant environ 17 heures à température ambiante. On ajoute alors 15 ml d'une solution aqueuse d'acétate de sodium à 5% puis on maintient sous agitation pendant une nuit à température ambiante. L'analyse CLHP d'un aliquot ne permet pas de détecter de dérivés monoacétylé en 7 ou de diacétylé en 7,10 par. Le  
25 mélange réactionnel est extrait avec du 1,2-dichloroéthane, la phase organique est séparée après décantation et le solvant est évaporé sous pression réduite. Dans l'extrait obtenu, on dose par CLHP environ 86 mg de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,7 $\beta$ ,13 $\alpha$ -trihydroxy-9-oxo-tax-11-ène (baccatine III), soit un rendement d'environ 16%.

#### 30 EXEMPLE 5

Dans un erlenmeyer de 25 ml, muni d'une agitation magnétique, on charge sous azote à température ambiante 5 ml de 1,2-dichloroéthane, 3,9g de N-méthylacétamide (53 mmol). Après refroidissement à 0°C, on coule 0,4 ml de chlorure

d'oxalyle (4,6 mmol) puis la solution est maintenue pendant 25 minutes à 0°C (formation de gaz). On ajoute à la solution obtenue 0,5 g (environ 0,9 mmol) de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -tétrahydroxy-9-oxo-tax-11-ène (10-DAB), puis le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant environ 19  
5 heures à 0°C. On ajoute alors 15 ml d'une solution aqueuse d'acétate de sodium à 5% et on maintient pendant une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est extrait avec du 1,2-dichloroéthane. La phase organique est séparée par décantation et le solvant est évaporé sous pression réduite. Dans l'extrait obtenu, on dose par CLHP environ 212 mg de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,7 $\beta$ ,13 $\alpha$ -  
10 trihydroxy-9-oxo-tax-11-ène (baccatine III), soit un rendement d'environ 40%. On détecte 1,2% du dérivé monoacétylé en 7. Le dérivé diacétylé en 7,10 n'est pas détecté.

#### EXEMPLE 6

Dans un erlenmeyer de 50 ml, muni d'une agitation magnétique, on charge  
15 sous azote à température ambiante 5 ml de 1,2-dichloroéthane et 1,5 g d'anhydride p-toluènesulfonique (4,5 mmol). Après refroidissement à 0°C, on ajoute 4 ml de N,N-diéthylacétamide (32 mmol) puis la solution est maintenue pendant 35 minutes à 0°C. On ajoute à la suspension obtenue, 0,5 g (environ 0,9 mmol) de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -tétrahydroxy-9-oxo-tax-11-ène (10-DAB). Le  
20 mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant environ 1 heure et 30 minutes à 0°C puis 4 heures et 30 minutes à température ambiante. Un aliquot de la solution est prélevé et hydrolysé dans un mélange acétonitrile/eau (diluant CLHP). On dose ainsi par CLHP, dans la totalité de la solution, environ 347 mg de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,7 $\beta$ ,13 $\alpha$ -trihydroxy-9-oxo-tax-11-ène (baccatine III), soit  
25 un rendement d'environ 66%. Aucun dérivé monoacétylé en 7 ni diacétylé en 7,10, n'est détecté.

#### EXEMPLE 7

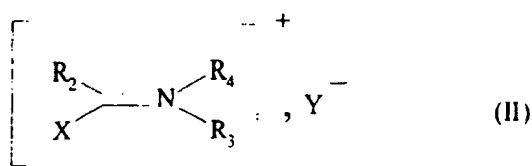
Dans un erlenmeyer de 25 ml, muni d'une agitation magnétique, on charge  
30 sous azote à température ambiante 4 ml de N-éthylacétamide (42 mmol) et 5 ml de 1,2-dichloroéthane. On ajoute 0,42 ml d'oxychlorure de phosphore (4,6 mmol). La solution est maintenue pendant 15 minutes à température ambiante. On ajoute à la solution 0,5 g (environ 0,9 mmol) de 4-acétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -tétrahydroxy-9-oxo-tax-11-ène (10-DAB). Le mélange réactionnel résultant est

maintenu sous agitation pendant environ 3 heures. Un aliquot de la solution est prélevé et hydrolysé dans un mélange acétonitrile/eau (diluant CLHP). Dans la totalité de la solution, on dose par CLHP, environ 116 mg de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,7 $\beta$ ,13 $\alpha$ -trihydroxy-9-oxo-tax-11-ène (baccatine III) soit un rendement  
5 d'environ 22%. On ne détecte pas de dérivés monoacétylé en 7 et de diacétylé en 7,10.

REVENDICATIONS

1 - Procédé de monoacylation sélective de la désacétyl-10 baccatine III ou de ses dérivés en C-2 et C-4, possédant des groupements hydroxyles libres en positions C-7 et C-10, caractérisé en ce que l'on effectue l'acylation de la 10-désacétylbaccatine  
 5 III ou de ses dérivés en C-2 et C-4 au moyen d'un sel de méthylène iminium.

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le sel de méthylène iminium répond à la formule générale (II) :



dans laquelle R<sub>2</sub> représente :

- 10 - un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle droit, ramifié ou cyclique contenant 1 à 12 atomes de carbone,
- un radical alkényle droit, ramifié ou cyclique contenant 2 à 12 atomes de carbone,
- un radical alkynyle droit ou ramifié contenant 3 à 12 atomes de carbone,
- un radical aryle,
- 15 - un groupe alkoxy, alkylamino, alkylthio, alkyloxy carbonyl, alkylamino carbonyl, alkylthio carbonyl, dont la partie alkyle comprend 1 à 12 atomes de carbone, ou
- un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, comprenant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote,

ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis  
 20 parmi :

- les atomes d'halogène,
- les radicaux alkyle ou halogénoalkyle,
- les radicaux ayles,
- les groupes alkylamino, pipéridyle, pipérazinyle, nitro ou cyano,
- 25 - les groupes alkoxy ou alkoxy-carbonyl,

dont les parties alkyles contiennent 1 à 12 atomes de carbone, et

- les radicaux hétérocycliques, saturés ou insaturés, contenant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote, ou bien

$R_2$  et  $R_3$  ou  $R_2$  et  $R_4$  peuvent former avec l'atome d'azote et le carbone méthylénique, un cycle comportant 4 à 7 chaînons,

$R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent :

- un atome d'hydrogène,
- 5    - un radical alkyle droit, ramifié ou cyclique contenant 1 à 12 atomes de carbone,
- un radical alkényle droit, ramifié ou cyclique contenant 2 à 12 atomes de carbone,
- un radical alkynyle droit ou ramifié contenant 3 à 12 atomes de carbone, ou
- un radical aryle, ou bien

10     $R_3$  et  $R_4$  peuvent former avec l'atome d'azote un cycle contenant 4 à 6 chaînons, saturé ou insaturé, éventuellement substitué,

X représente un atome d'halogène, un groupe phosphinyloxy, phosphoranyloxy, halogénosulfinyloxy, halogénosulfonyloxy, alkylsulfonyloxy, arylsulfonyloxy, alkylaminosulfonyloxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, halophosphinyloxy, halophosphoranyloxy, haloalkylsulfonyloxy, haloalkylcarbonate,

15     $Y^-$  représente un ion sélectionné parmi les halogénures, les alkylsulfonates, les arylsulfonates, les alkylaminosulfonates, les alkylcarboxylates, les arylcarboxylates, les phosphorodihalogénidates, ou  $[M(Z)_n]^-$  dans lequel  $4 \leq n \leq 6$ , Z est un atome d'halogène et M est un élément du tableau périodique pouvant atteindre un degré d'oxydation égal ou supérieur à 3 et de préférence compris entre 3 et 5.

20            3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que dans la formule générale (II),

X représente :

- un atome d'halogène,
- un groupe  $(Hal)_4P-O-$ ,  $(Hal)_2PO-O-$ ,  $(Hal)SO-O-$ ,  $(Hal)SO_2-O-$ ,  $R_aSO_2-O-$  ou
- 25     $R_aCO_2$  dans lesquels  $R_a$  représente un radical alkyle, linéaire, ramifié ou cyclique, un radical halogénoalkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alkyle ou nitro, et Hal représente un atome d'halogène choisi parmi les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode,

$Y^{--}$  représente :

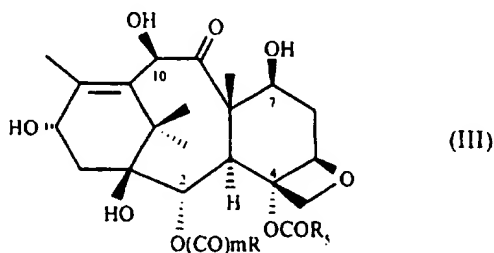
- 30    - un ion halogénure,
- un contre-ion tel que  $R_aCO_2^-$ ,  $R_aSO_3^-$  ou  $(Hal)_2PO_2^-$ , dans lequel Hal et  $R_a$  sont définis comme ci-dessus, ou

- une entité telle que  $[M(Z)_n]^-$  dans laquelle  $4 \leq n \leq 6$ , Z est un atome d'halogène tel qu'un atome de fluor ou de chlore, et M est un élément du tableau périodique pouvant avoir un degré d'oxydation égal ou supérieur à 3, sélectionné parmi l'aluminium, le bore, l'antimoine, l'étain et le titane.

5  $R_2$  représente l'hydrogène, un radical méthyle, éthyle ou un radical phényle.

4 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 dans lequel les sels d'iminium que l'on utilise sont le trifluorométhanesulfonate de N,N-diméthyl trifluorométhanesulfonyloxy-1 méthylidène ammonium ( $R_2=H$ ,  $R_3=R_4=CH_3$ ,  $X=CF_3SO_3$ ,  $Y^-=CF_3SO_3^-$ ), le trifluorométhanesulfonate de N-méthyl trifluorométhanesulfonyloxy-1 éthylidène-ammonium ( $R_2=R_3=CH_3$ ,  $R_4=H$ ,  $X=CF_3SO_3$ ,  $Y^-=CF_3SO_3^-$ ), le chlorure de N-méthyl p-toluènesulfonyloxy-1 éthylidène-ammonium ( $R_2=R_3=CH_3$ ,  $R_4=H$ ,  $X=p-CH_3-C_6H_4-SO_3$ ,  $Y^-=Cl^-$ ) ou le p-toluènesulfonate de N-méthyl chloro-1 éthylidène-ammonium ( $R_2=R_3=CH_3$ ,  $R_4=H$ ,  $X=Cl$ ,  $Y^-=p-CH_3-C_6H_4-SO_3^-$ ), le chlorure de N-méthyl chloro-1 éthylidène-ammonium ( $R_2=R_3=CH_3$ ,  $R_4=H$ ,  $X=Cl$ ,  $Y^-=Cl^-$ ), le chlorure de N-éthyl méthanesulfonyloxy-1 éthylidène-ammonium ( $R_2=CH_3$ ,  $R_3=C_2H_5$ ,  $R_4=H$ ,  $X=CH_3SO_3$ ,  $Y^-=Cl^-$ ) ou le méthanesulfonate de N-éthyl chloro-1 éthylidène-ammonium ( $R_2=CH_3$ ,  $R_3=C_2H_5$ ,  $R_4=H$ ,  $X=Cl$ ,  $Y^-=CH_3SO_3^-$ ), le chlorure de N-éthyl dichlorophosphinyloxy-1 éthylidène-ammonium ( $R_2=CH_3$ ,  $R_3=C_2H_5$ ,  $R_4=H$ ,  $X=O-POCl_2$ ,  $Y^-=Cl^-$ ) ou le dichlorophosphoridate de N-éthyl chloro-1 éthylidène-ammonium, ( $R_2=CH_3$ ,  $R_3=C_2H_5$ ,  $R_4=H$ ,  $X=Cl$ ,  $Y^-=Cl_2PO_2^-$ ), le p-toluènesulfonate de N,N-diéthyl p-toluènesulfonyloxy-1 éthylidène-ammonium ( $R_2=CH_3$ ,  $R_3=R_4=C_2H_5$ ,  $X=p-CH_3-C_6H_4-SO_3$ ,  $Y^-=p-CH_3-C_6H_4-SO_3^-$ ).

5 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la désacétyl-10  
25 baccatine III et/ou ses dérivés en C-2 et C-4 répondent à la formule générale (III) :



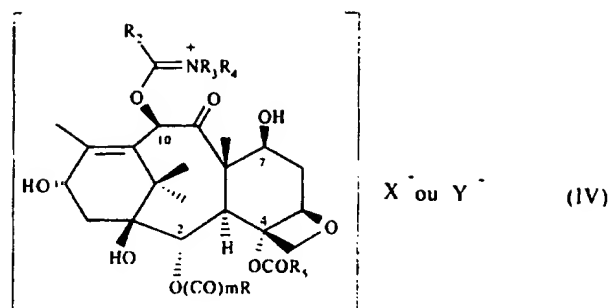
dans laquelle m est égal à 0 ou 1,

R et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent :

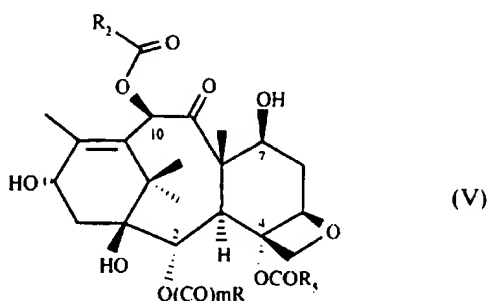
- un radical alkyle droit, ramifié ou cyclique contenant 1 à 8 atomes de carbone,
  - un radical alkényle droit, ramifié ou cyclique contenant 2 à 8 atomes de carbone,
  - un radical alkynyle droit, ramifié ou cyclique contenant 3 à 8 atomes de carbone,
  - un radical aryle, ou
  - 5 - un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, contenant 4 à 6 chaînons avec un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou du soufre,
- ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi :
- les atomes d'halogène,
  - 10 - les radicaux alkyles, hydroxy, alkoxy, alkylthio, alkylamine, halogénoalkyles, halogénoalkoxy, halogénoalkylthio, dont la partie alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
  - les radicaux hétérocycliques ayant de 4 à 6 chaînons comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou du soufre,
  - 15 éventuellement substitués,
  - les radicaux aryles éventuellement substitués,
  - les groupes cyano, nitro ou azido, ou
  - les groupes carboxy ou alkoxycarbonyles dont la partie alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone.

- 20 6 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que, dans la formule générale (III), m est égal à 1, R représente un radical phényle et R<sub>3</sub> représente un radical méthyle.

- 25 7 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un sel de méthylène iminium tel que défini dans l'une des revendications 2 à 5 sur un dérivé de la 10-DAB tel que défini dans l'une des revendications 6 ou 7 pour obtenir un produit de formule générale (IV) :



dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X<sup>-</sup> et Y<sup>-</sup> sont définis comme dans l'une des revendications 2 à 5 et m, R et R<sub>5</sub> sont définis come dans l'une des revendications 6 ou 7, qui est hydrolysé en produit de formule générale (V) :



5

dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme dans l'une des revendications 2 à 4 et m, R et R<sub>5</sub> sont définis comme dans l'une des revendications 5 ou 6.

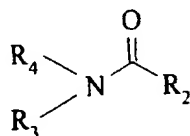
8 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que l'on opère dans un solvant organique.

10 9 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que le solvant organique est choisi parmi les solvants organiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques, les éthers aliphatiques, les nitriles aliphatiques ou les amides aliphatiques.



- 10 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que les solvants organiques halogénés sont choisis parmi les hydrocarbures aliphatiques chlorés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2-éthane, les hydrocarbures aromatiques sont choisis parmi le benzène, le toluène ou le xylène, les éthers aliphatiques sont choisis  
 5 parmi l'éther éthylique ou l'éther isopropylique, les nitriles aliphatiques tels que l'acétonitrile, ou les amides aliphatiques sont choisis parmi le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide, le N-éthylacétamide et le N,N-diéthylacétamide.

- 11 - Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que le sel de méthylène iminium de formule (II) est préparé par condensation de  
 10 l'amide de formule



avec un réactif électrophile de formule XY.

- 12 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 caractérisé en ce que le sel de méthylène iminium est préparé in situ ou isolé préalablement.
- 15 13 - Procédé selon les revendications 1 à 12 caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un excès de réactif électrophile inférieur ou égal à 10 équivalents par rapport au substrat de formule générale (III)

- 14 - Procédé selon la revendication 13 caractérisé en ce que le réactif électrophile est voisin de 5 équivalents par rapport au substrat de formule générale  
 20 (III).

15 - Procédé selon la revendications 1 caractérisé en ce que la réaction des sels de méthylène iminiums de formule générale (II) avec les substrats de formule générale (III) est mise en oeuvre à une température comprise entre -78°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

- 25 16 - Procédé selon la revendication 15 caractérisé en ce la température est comprise entre -20°C et 25°C.



R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, ou forme une liaison avec R<sub>7</sub> conduisant ainsi à une double liaison entre C-6 et C-7.

R<sub>7</sub> représente :

- un atome d'hydrogène,
- 5 - un atome d'halogène,
- un groupe hydroxy, OR<sub>x</sub>, ou O-COR<sub>x</sub> dans lequel R<sub>x</sub> est un atome d'hydrogène, un radical alkyle droit, ramifié ou cyclique contenant 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle droit, ramifié ou cyclique contenant 2 à 8 atomes de carbone, un radical alkynyle droit ou ramifié contenant 3 à 8 atomes de carbone, ou un radical
- 10 aryle, étant entendu que ces radicaux peuvent être éventuellement substitués, ou
- un groupe augmentant l'hydrosolubilité de formule générale -O-CO-A-COR<sub>y</sub>,

dans laquelle A est un radical alkényle, cycloalkényle ou aryle comportant au moins une double liaison,

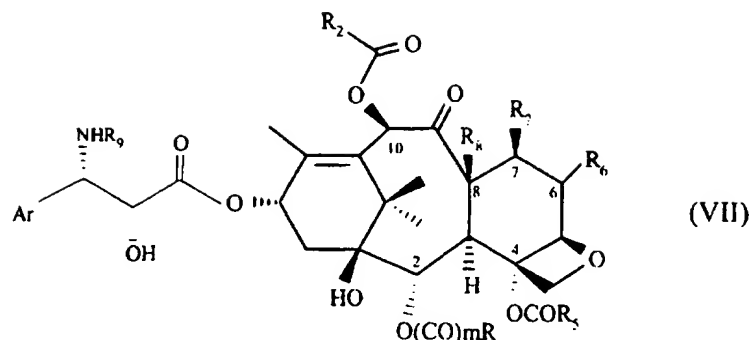
R<sub>y</sub> représente :

- 15 - un groupe hydroxyle,
- un groupe alkylamino, alkylaminoalkoxy, alkylaminoalkylthio ou N,N-dialkylaminocarbonoylalkoxy dans lequel le radical alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué, et

R<sub>8</sub> représente un radical méthyle ou forme un cyclopropyle avec R<sub>7</sub>.

- 20 21 - Utilisation des dérivés obtenus selon le procédé de l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que pour la préparation du dérivé de la formule générale (VI) dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical méthyle, R<sub>6</sub> représente un atome hydrogène, R<sub>8</sub> et R<sub>7</sub> forme un cyclopropyle, m est égal à 1, R représente un radical phényle et R<sub>5</sub> représente un radical méthyle, ou bien on fait réagir la baccatine III avec l'anhydride
- 25 trifluorométhanesulfonique, puis avec un halogénure de métal alcalin ou avec un azoture de métal alcalin ou avec un sel d'ammonium quaternaire ou un phosphate de métal alcalin ou bien on fait réagir la baccatine III avec le DAST (diéthylaminosulfur trifluoride).

- 30 22 - Utilisation des dérivés de formule générale (VI) obtenus selon l'une des revendications 20 ou 21 pour la préparation de taxoïdes thérapeutiquement actifs de formule générale (VII) :



dans laquelle m est égal à 1,

R représente un radical phényle,

R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> représentent un radical méthyle,

5 R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène,

R<sub>7</sub> représente des substituents tels que définis précédemment,

R<sub>8</sub> peut représenter un radical méthyle ou former avec R<sub>7</sub> un cyclopropyle,

Ar représente un radical phényle,

R<sub>9</sub> représente un radical t-butoxy ou phényle.

- 10 23 - Utilisation des dérivés de formule générale (VI) obtenue l'une des revendication 20 ou 21 pour la préparation de taxoïdes tels que définis dans la revendication 22 pour lesquels m est égal à 1, R représente un radical phényle, R<sub>2</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun un radical méthyle, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>7</sub> représente un radical hydroxy, Ar représente un radical phényle et R<sub>9</sub> représente un
- 15 radical benzoyle ou bien m est égal à 1, R représente un radical phényle, R<sub>2</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun un radical méthyle, R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>8</sub> et R<sub>7</sub> forment un cyclopropyle, Ar représente un radical phényle et R<sub>9</sub> représente un radical t-butoxy.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 97/01201

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D305/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	F.GUERITTE-VOEGELEIN: "CHEMICAL STUDIES OF 10-DEACETYL BACCATIN III." TETRAHEDRON, (INCL TETRAHEDRON REPORTS), vol. 42, no. 16, 1986, OXFORD GB, pages 4451-4459, XP002025601 cited in the application see page 1451 - page 1452 -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 September 1997

Date of mailing of the international search report

30.09.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 97/01201

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D305/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation murale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation murale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	F. GUERITTE-VOEGELEIN: "CHEMICAL STUDIES OF 10-DEACETYL BACCATIN III." TETRAHEDRON, (INCL TETRAHEDRON REPORTS), vol. 42, no. 16, 1986, OXFORD GB, pages 4451-4459, XP002025601 cité dans la demande voir page 1451 - page 1452 -----	1

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "I" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 septembre 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30.09.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J